

成大醫院藥誌

Pharmacy Forum

發行人：沈孟儒
總編輯：鄭靜蘭
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

新藥介紹：Abemaciclib

黎孟勳、李玟芸

前言

Abemaciclib 150 mg/tab (Verzenio[®]，中文商品名：捷癌寧) 為細胞週期蛋白依賴性激酶 4 和 6 (CDK4 和 CDK6) 的抑制劑，阻斷視網膜母細胞瘤蛋白 (Rb) 的磷酸化，進而干擾細胞週期從 G1 至 S 期的複製，使細胞凋亡。衛福部核可適應症為「1. 早期乳癌：併用內分泌療法(tamoxifen 或芳香環酶抑制劑)，可做為荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年病人的輔助治療。2. 晚期乳癌：併用芳香環酶抑制劑，可做為治療 HR 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌之停經後婦女及男性的第一線內分泌療法。併用 fulvestrant，可治療 HR 陽性、HER2 陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。單獨用於治療 HR 陽性、HER2 陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人」[1]。

CDK4、6 抑制劑在成大醫院有其他兩種同類藥品，一為 palbociclib (Ibrance[®])，另一為 ribociclib (Kisqali[®])，三種藥品核可適應症相同，本篇將主要介紹 abemaciclib 藥物

與同類藥品比較。

藥品特性

細胞複製需經過完整週期 (G1、S、G2、M)，當細胞收到分裂訊號時，細胞內週期蛋白 (cyclin) 會增加，並結合對應不同亞型的細胞週期蛋白依賴性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDKs) 形成複合物，進而調節細胞週期，CDK4/6 調節 G1 至 S 期，CDK2 調節 S 至 G2 期，CDK1 調節 G2 至 M 期。

Abemaciclib 抑制 CDK4/6 使磷酸化視網膜母細胞瘤蛋白 (pRb) 去磷酸化，使癌細胞停留在 G1 期，阻止細胞生長[2]。

Abemaciclib 與其他同類藥不同，體外試驗顯示對於 CDK4 與 CDK6 有更高的親和力，且對於 CDK4 有較高的選擇性，可能得以解釋另外兩種藥物抑制 CDK6 造成造血功能異常等副作用；另有 CDK9 抑制作用，可能得以解釋有別於其他兩種藥物，唯一單用於乳癌有效與其腸胃道副作用。更多 abemaciclib 關於其他癌症的 Phase II 研究正進行中 (NCT02981940、NCT03220646、NCT02644460) [3,4]。

Abemaciclib (Verzenio[®]) 不同於其他同類藥品，不需要因血液方面之副作用而週期性停藥 (例如：周期使用 21 天，停用 7 天)，每日兩次的連續療程相對簡單，對於用藥順從性較差的病人，可考慮選用。

相關文獻

2017年發表於臨床腫瘤雜誌 MONARCH 2 trial，共收納 669 位 HR (+)、HER2 (-) 且先前曾接受第一線內分泌治療後復發轉移性乳癌的停經前/後婦女，以 2:1 的比例隨機分派至 abemaciclib 150 mg BID 合併 fulvestrant 500mg (依仿單療程使用)；安慰劑合併 fulvestrant 500mg，主要研究終點為疾病無惡化存活期 (progression-free survival)；結果發現，使用 abemaciclib 組別中位數疾病無惡化存活期顯著優於安慰劑 (16.4 個月 vs 9.3 個月，HR, 0.553; 95% CI, 0.449 to 0.681; P < 0.001)。Abemaciclib 組的常見副作用包含腹瀉 (86.4% vs 24.7%)，嚴重副作用包含嗜中性白血球低下 (26.5% vs 1.7%)、白血球低下 (8.8% vs 0%) [5]。

2017年 MONARCH 3 trial，共收納 493 位 HR (+)、HER2 (-) 且尚未針對復發轉移性乳癌接受治療的停經後婦女，以 2:1 的比例隨機分派至單用 abemaciclib 150 mg BID 隨餐或空腹；安慰劑合併非固醇類芳香環酶抑制劑 (2.5 mg letrozole 或 1 mg anastrozole)，主要研究終點為疾病無惡化存活期。結果發現，使用 abemaciclib 組別在追蹤 17.8 個月，中位數疾病無惡化存活期仍持續延長 (HR, 0.54; 95% CI, 0.41 to 0.72; P = .000021)。比照安慰劑，abemaciclib 組的常見副作用包含腹瀉 (81.3% vs 29.8%)，嚴重副作用包含嗜中性白血球低下 (21.1% vs 1.2%)、白血球低下 (7.6% vs 0.6%) [6]。

注意事項

Abemaciclib (Verzenio®) 可單用 200 mg BID 或選擇性合併 fulvestrant 使用，fulvestrant 於第 1、15 和 29 天給藥 500 mg，之後每月給藥一次，abemaciclib 則維持連續 150 mg BID。

服用 abemaciclib 建議在治療前後兩個月每兩週一次，之後兩個月內每月一次監測全血球計數、肝功能，一旦發現有稀便的徵候，應開始止瀉劑治療 (如 loperamide)、增加口服液體攝取，若出現嚴重不良反應依 CTCAE 分級調整劑量 (表一)。

表一、依不良反應程度的劑量調整表

劑量級別	Abemaciclib 劑量	
	併用 Fulvestrant 或芳香環抑制劑	單獨使用
初始劑量	150 mg BID	200 mg BID
	<ul style="list-style-type: none"> 肝毒性、血液毒性，CTCAE 第三級復發或第四級 其他不良反應，CTCAE 第二級復發或第三、四級 	
第一次調降	100 mg BID	150 mg BID
第二次調降	50 mg BID	100 mg BID
第三次調降	不適用	50 mg BID

Abemaciclib 為 CYP3A 受質，強效 CYP3A 抑制劑 ketoconazole 會使 abemaciclib AUC 提高 16 倍，建議避免併用；併用非 ketoconazole 之強效 CYP3A 抑制劑，應調整劑量 100 mg BID，若因不良反應已調整至此劑量的病人，應再調整為 50 mg BID。重度肝功能不全 (Child Pugh-C) 病人，應將頻次調整為每日一次。

若服藥後嘔吐或漏吃一劑，只需依照原排定時程服用下一劑，服用時不可將錠劑咀嚼、打碎、切半後吞服。

FDA 回顧上市後安全性資料，疑似因使用 CDK4/6 抑制劑後發生罕見且嚴重的肺部發炎案例，稱為間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 與非感染性肺炎 (pneumonitis)。應定期注意病人肺部症狀，如出現新發生或惡化的呼吸系統相關症狀應立即停藥並進行臨床評估。

不良反應

Abemaciclib (Verzenio®) 常見副作用 [7]

1. 中樞神經系統：疲倦 (65%)、頭痛 (20%)、頭暈 (11%)。

2. 皮膚：禿髮（12%）。
3. 腸胃：腹瀉（90%）、噁心（64%）、食慾降低（45%）、腹痛（39%）、嘔吐（35%）。
4. 血液淋巴：貧血（25-68%）、淋巴球減少（42%）、嗜中性球減少（37%）、血小板減少（20%）、白血球減少（17%）。
5. 肝臟：ALT 上升（31%）、AST 上升（30%）。
6. 腎臟：血清肌酐酸上升（13-98%）。
7. 感染：感染（31%）。
8. 骨骼肌肉：關節疼痛（15%）。
9. 罕見呼吸道症狀：間質性肺炎（ $\leq 3\%$ ）、非感染性肺炎（ $\leq 3\%$ ）。

結論

內分泌療法於乳癌治療扮演十分重要的角色，但可能因抗藥性的產生而導致疾病惡化。CD4/6 抑制劑是新一代的治療乳癌藥物，協助晚期轉移性乳癌的病情控制。

相較於同類藥，abemaciclib 是唯一核准單用於曾接受內分泌治療後再復發或轉移性晚期乳癌，且較少血液方面不良反應，不須週期性停藥，可增加病人服藥順從性。目前 abemaciclib 尚未納入健保給付項目，需自費使用（詳見表二）。

參考文獻

1. Abemaciclib (Verzenio®) 2019 年仿單。
2. Fang et al. Potential biomarkers of CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(2):287-297.
3. Garrigae et al. CDK9 inhibition strategy defines distinct sets of target genes. *BMC Res Notes.* 2014;7:301.
4. Corona et al. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2-advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:321-330.
5. Sledge et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-84.
6. Goetz et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-46.
7. UpToDate. Lexicomp Drug Information [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate. [cited 2021Oct28]. Available from: <http://www.uptodate.com>

表二、Abemaciclib (Verzenio[®]) 與院內其他口服 CD4/6 抑制劑之比較[2,5]

學名	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
商品名	Verzenio [®]	Ibrance [®]	Kisqali [®]
規格	150 mg/tab	100、125 mg/cap	200 mg/tab
適應症(1)	併用芳香環酶抑制劑或競爭型雌激素接受體拮抗劑 (fulvestrant) 於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性之晚期或轉移性乳癌病人		
適應症(2)	單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後再發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的病人	無	
建議劑量	150 mg BID (單用劑量：200 mg BID)	125 mg QD	600 mg QD
療程	連續使用	使用 21 天後停藥 7 天，28 天為一周期	
健保給付	無	<ul style="list-style-type: none"> 限用於與芳香環轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第 1 線全身性藥物治療，須完全符合以下條件： <ol style="list-style-type: none"> (1) 荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。 (2) HER-2 陰性。 (3) 經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)。 經事前審查後准用，藥品使用總療程合併計算，以每人給付 24 個月為上限。 	
價格 (健/自)	無/3,144 元	3,215 元/3,858 元	1,129 元/1,354.8 元
療程藥費	(自) 176,064 元/療程	(健) 67,515 元/療程 (自) 81,018 元/療程	(健) 71,127 元/療程 (自) 85,352.4 元/療程
共同副作用	<ul style="list-style-type: none"> 血球減少 疲倦 腹痛 禿髮 AST/ALT 上升 感染 		
副作用	<ul style="list-style-type: none"> 頭痛、頭暈 腹瀉、噁心 血清肌肝酸上升 關節疼痛 	<ul style="list-style-type: none"> 腹瀉、噁心、口腔炎 皮疹 	<ul style="list-style-type: none"> 皮疹 血清肌肝酸上升 關節疼痛 低血磷、鉀、鈣 低血糖 血清白蛋白降低 周邊水腫 QTc-prolong